

Rec'd PCT/PTO 19 APR 2005

PCT/JPO3/13419

10/531918
21.10.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

RECEIVED

04 DEC 2003

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年10月22日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-307241
[ST. 10/C]: [JP2002-307241]

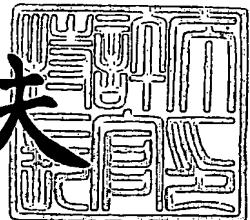
出 願 人
Applicant(s): 大日本製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月20日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2003-3095983

【書類名】 特許願
【整理番号】 H14-22
【提出日】 平成14年10月22日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
A61K 31/13

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府高槻市寺谷町 2 7 番 2 6 号

【氏名】 岩田 基数

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市青山 4 丁目 2 番 1 3 号

【氏名】 藤田 恵美

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県伊丹市天津字藤ノ木 2 7 番地 1 レックス伊丹 4 0
4 号

【氏名】 栗田 秀雄

【特許出願人】

【識別番号】 000002912

【氏名又は名称】 大日本製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100099221

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉岡 拓之

【電話番号】 06-6337-5931

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 058883

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709795

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 安定化組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アルデヒド様物質供給可能物質が存在する組成物であって、アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質と、アミン構造を有しかつアルデヒドを吸収する安定化剤を含有する組成物。

【請求項 2】 安定化剤が、アミノ糖もしくはその重合体、アミノ糖アルコールもしくはその重合体、アミノ酸もしくはその重合体、タンパク質もしくはその加水分解物、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、またはその塩である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】 安定化剤がキチン、キトサン、キトオリゴ糖、メグルミン、アラニン、アルギニン、リジン、ヒドロキシリジン、ゼラチンもしくはその加水分解物、コラーゲンもしくはその加水分解物、アルブミンもしくはその加水分解物、カゼインもしくはその加水分解物、プロタミンもしくはその加水分解物、ジエチルアミン、ヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、またはその塩である請求項 2 記載の組成物。

【請求項 4】 安定化剤がメグルミン、L-アルギニン、ゼラチン、またはその塩である請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】 いずれも固体の粉末である、低分子活性物質と安定化剤を含有する医薬組成物である請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】 固形または半固形の医薬組成物である請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】 固形または半固形の医薬組成物が、粉散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、粉末注射剤、粉末吸入剤、軟膏剤または貼付剤である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】 低分子活性物質と安定化剤を均一に混合して製造される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 9】 低分子活性物質および安定化剤のいずれか一方を、アルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、他方と均一に混合することによ

り製造される請求項1記載の組成物。

【請求項10】 安定化剤をアルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、低分子活性物質と均一に混合することにより、アルデヒド様物質供給可能物質と低分子活性物質の接触を防止または減少させるようにして製造される請求項9記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アルデヒド様物質供給可能物質が存在する組成物であって、アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質と、アミン構造を有しかつアルデヒドを吸収する安定化剤を含有する組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

医薬品、化粧品、毛髪処理用品等の組成物においては、該組成物に含有される低分子活性物質の有用な活性を、安定に保持することが重要である。組成物に配合される他の添加物質を選択する際には、低分子活性物質との反応性を検討する必要がある。例えば、特表平10-502355号公報（特許文献1）には、N-アセチル-L-システインを含んだ局所組成物において、ホルムアルデヒドとの反応によりN-アセチル-L-システインの活性が減少することを課題として、これを解決するためのホルムアルデヒドを実質的に含まない組成物が記載されている。

【0003】

第一級アミンまたは第二級アミンを構造中に有する化合物は、ホルムアルデヒドまたはアルデヒド基をもつ化合物と可逆的な反応中間体であるイミンまたはエナミンを形成しやすいことが知られており（非特許文献1）、反応中間体の構造によっては、さらに不可逆的な反応が進行し類縁物質が形成されることが考えられる。

【0004】

一方、固形医薬組成物またはこれを形成する種々の添加物質は、わずかながら

、ホルムアルデヒドまたはその他のアルデヒド様物質を含有することが知られている。添加物質や固形医薬組成物を高温多湿な条件下で保存した場合に、ホルムアルデヒドまたはその他のアルデヒド様物質を生成することも知られている（非特許文献2）。

【0005】

特開平3-41033号公報（特許文献2）には、モチリン類と医薬組成物上許容される糖類、アミノ酸類、無機塩類およびタンパク質から選ばれる少なくとも一種の安定化剤とを含むモチリン類含有凍結乾燥医薬組成物が記載されている。しかしながら、この公報に記載されているのは、高分子物質の凍結乾燥医薬組成物における安定化に関してであり、アルデヒドの影響については一切記載されていない。

【0006】

国際公開第02/064133号パンフレット（特許文献3）には、アルカリ化剤、アミノ酸およびゼラチンから選ばれる1種または2種以上および〔3-〔（2R）-〔〔（2R）-（3-クロロフェニル）-2-ヒドロキシエチル〕アミノ〕プロピル〕-1H-インドール-7-イルオキシ〕酢酸またはその低級アルキルエステルを含有してなる製剤が記載されており、アルカリ化剤でpHを調節することによる水溶液の安定性試験のデータが示されている。しかしながら、この公報には、アルデヒドとの関係については一切記載されていない。

【0007】

【特許文献1】

特表平10-502355号公報

【0008】

【特許文献2】

特開平3-41033号公報

【0009】

【特許文献3】

国際公開第02/064133号パンフレット

【0010】

【非特許文献 1】

Pharmaceutical Research, Vol.15, No.7, 1998

【0011】

【非特許文献 2】

Stanley H. Pine, ORGANIC CHEMISTRY, 5th edition, pp.248-251 (1987), McGRAW-HILL BOOK COMPANY, New York

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、医薬品、化粧品、毛髪処理用品等の分野のアルデヒド様物質供給可能物質が存在する組成物において、アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質の、アルデヒドに対する安定性を改善した組成物を提供することである。

【0013】

、【課題を解決するための手段】

本発明によれば、[1] アルデヒド様物質供給可能物質が存在する組成物であって、アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質と、アミン構造を有しかつアルデヒドを吸収する安定化剤を含有する組成物、[2] 安定化剤が、アミノ糖もしくはその重合体、アミノ糖アルコールもしくはその重合体、アミノ酸もしくはその重合体、タンパク質もしくはその加水分解物、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、またはその塩である上記[1]記載の組成物、[3] 安定化剤がキチン、キトサン、キトオリゴ糖、メグルミン、アラニン、アルギニン、リジン、ヒドロキシリジン、ゼラチンもしくはその加水分解物、コラーゲンもしくはその加水分解物、アルブミンもしくはその加水分解物、カゼインもしくはその加水分解物、プロタミンもしくはその加水分解物、ジエチルアミン、ヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、またはその塩である上記[2]記載の組成物、[4] 安定化剤がメグルミン、またはその塩である上記[3]記載の組成物、[5] いずれも固体の粉末である、低分子活性物質と安定化剤を含有する医薬組成物である上記[1]～[4]のいずれかに記載の組成物、[6] 固形または半固形の医薬組成物である上記[5]記載の組成物、

〔7〕固形または半固形の医薬組成物が、粉散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、粉末注射剤、粉末吸入剤、軟膏剤または貼付剤である上記〔6〕記載の組成物、
〔8〕低分子活性物質と安定化剤を均一に混合して製造される上記〔1〕記載の組成物、〔9〕低分子活性物質および安定化剤のいずれか一方を、アルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、他方と均一に混合することにより製造される上記〔1〕記載の組成物、〔10〕安定化剤をアルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、他方低分子活性物質と均一に混合することにより、アルデヒド様物質供給可能物質と低分子活性物質の接触を防止または減少させるようにして製造される上記〔9〕記載の組成物が提供される。

【0014】

本発明の「アルデヒド様物質供給可能物質が存在する組成物」は、後述の「アルデヒド様物質供給可能物質」が存在する組成物であれば、医薬品、化粧品、毛髪処理用品等のいずれの組成物であってもよい。

【0015】

本発明において、「アルデヒド様物質供給可能物質」は、後述の「低分子活性物質の安定性を損なうアルデヒド」を供給することが可能な物質であれば、それ自体がアルデヒド構造を有している物質であっても、組成物中でアルデヒド構造を有する化合物を生成または発生することが可能である物質であってもよい。

【0016】

本発明における「アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質」は、本発明の組成物中で何らかの有用な効果、例えば薬理活性を有する低分子物質であって、アルデヒドと反応することにより類縁物質を生成する物質であれば、いずれの化合物でもよい。低分子活性物質がアルデヒドと反応することにより類縁物質を生成する物質であるかどうかは、例えば、後述の実験例2の方法によって確認することができる。このような低分子活性物質としては、具体的には、第一級アミン構造または第二級アミン構造を有する化合物が挙げられる。例えば、ヒドラジン構造、トリプタミン構造を有する化合物も含まれる。医薬品組成物の場合の、低分子活性物質の具体例としては、ドパミン、メチルドパ、ノルエピネフリン、バクロフェン、ヒドララジン、エピネフリン、イソプロテレノール

、ナドロール、ツロブテロール、エフェドリン、フェニレフリン、エチレフリン、プロプラノロール、そのエステルまたはその塩が挙げられる。

【0017】

本発明において「低分子活性物質の安定性を損なうアルデヒド」は、アルデヒド構造を有する化合物を意味し、例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、*n*-ブチルアルデヒド、イソブチルアルデヒド、*n*-バレルアルデヒド、イソバレルアルデヒドが挙げられる。それ自体が構造中にアルデヒド基を有する糖質、すなわち、グルコース、ガラクトース、マンノース、キシロース等のアルドースも含まれる。これらのアルデヒドの組成物中での供給は、上述のアルデヒド構造を有する化合物自体が組成物に存在する場合、組成物中でアルデヒド構造を有する化合物を生成または発生する物質が組成物中に存在する場合のいずれであってもよい。組成物中でアルデヒド構造を有する化合物を生成または発生する添加物質としては、加水分解により構造中にアルデヒド基を有する糖質となる、乳糖、ショ糖、トレハロース等のオリゴ糖、澱粉、セルロース等の多糖類が挙げられる。また、酸化反応により構造中にアルデヒド基を有する糖質となる、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール等の糖アルコールも含まれる。さらに、メチルアルコール、エチルアルコール等の低級アルキルアルコール、ポリエチレンアルコールまたはその脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールまたはその脂肪酸エステルも組成物中でアルデヒド基を有する化合物を生成または発生する添加物質である。

【0018】

本発明で用いられる「アミン構造を有しかつアルデヒドを吸収する安定化剤」（以下、安定化剤と記載することもある。）は、①および②の特徴（①アミン構造を有している。②アルデヒドを吸収する。）を同時に有する安定化剤を意味する。安定化剤がアルデヒドを吸収するかどうかは、例えば、後述の実験例4の方法によって確認することができる。また、安定化剤としては、各組成物の分野において許容される安全性を有するものが用いられる。具体的には、アミノ糖もしくはその重合体、アミノ糖アルコールもしくはその重合体、アミノ酸もしくはその重合体、タンパク質もしくはその加水分解物、アルキルアミン、ヒドロキシア

ルキルアミン、またはその塩が挙げられる。これらの安定化剤は単独で用いてもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0019】

「アミノ糖」としては、例えば、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルグルコサミン、ガラクトサミン、グルコサミンが挙げられる。アミノ糖の塩、アミノ糖の重合体またはその塩も用いることができる。「アミノ糖の重合体」としては、例えば、キチン、キトサン、キトオリゴ糖が挙げられる。

【0020】

「アミノ糖アルコール」はアミノ基を有する糖アルコールを意味し、例えば、メグルミンが挙げられる。アミノ糖アルコールの塩、アミノ糖アルコールの重合体またはその塩も用いることができる。

【0021】

「アミノ酸」としては、例えば、塩基性アミノ酸、さらに具体的には、アラニン、アルギニン、リジン、ヒドロキシチリジンが挙げられる。アミノ酸の塩、アミノ酸の重合体またはその塩も用いることができる。「アミノ酸の重合体」としては、例えば、ポリリジンが挙げられる。

【0022】

「タンパク質」としては、例えば、ゼラチン、コラーゲン、アルブミン、カゼイン、プロタミンが挙げられる。タンパク質の塩も用いることができる。また、タンパク質の加水分解物も用いることができる。

【0023】

「アルキルアミン」としては、例えば、ジエチルアミン、ヘキシルアミン、またはその塩が挙げられる。「ヒドロキシアルキルアミン」としては、例えば、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンまたはその塩が挙げられる。

【0024】

本発明で用いられる好ましい安定化剤としては、メグルミン、L-アルギニン、ゼラチン、またはその塩が挙げられる。

【0025】

上記の安定化剤において、「塩」とは、酸付加塩、アルカリ金属塩、アルカリ

土類金属塩または有機塩基との塩を意味する。具体的には、酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機アルカリ塩が挙げられ、アルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩が挙げられ、また、有機塩基との塩としては、例えば、アンモニア、メチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミンとの塩が挙げられる。

【0026】

本発明の組成物は、低分子活性物質と安定化剤を均一に混合して製造することができる。好ましくは、低分子活性物質および安定化剤のいずれか一方を、アルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、他方と均一に混合することにより製造することができる。より好ましくは、安定化剤をアルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、低分子活性物質と均一に混合することにより、アルデヒド様物質供給可能物質と低分子活性物質の接触を防止または減少させるようにして製造することができる。

【0027】

本発明の組成物において用いる安定化剤は、組成物中に存在するアルデヒド様物質供給可能物質の重量とその反応性、組成物中で供給されるアルデヒド様物質の量、低分子活性物質の重量とその分子量とアルデヒドとの反応性、安定化剤のアルデヒドとの反応性等を考慮して選択するが、低分子活性物質のアルデヒドとの反応性を基準として、それよりも反応性の高いものを安定化剤として選択することが好ましい。

【0028】

本発明の組成物において用いる安定化剤の添加量は、組成物中に存在するアルデヒド様物質供給可能物質の重量、組成物中で供給されるアルデヒドの量、アルデヒドと低分子活性物質の反応性、低分子活性物質の重量とその分子量、組成物

の全重量、その他の特性を考慮して、適宜選択する。

【0029】

本発明の医薬組成物は、いずれも固体の粉末である、低分子活性物質と安定化剤を含有する組成物であって、好ましくは固形または半固形の医薬組成物ある。具体的には、粉散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、粉末注射剤、粉末吸入剤、軟膏剤または貼付剤が挙げられる。上記のカプセル剤には、粉散剤、顆粒剤、錠剤、軟膏剤を充填した硬カプセル剤または軟カプセル剤が含まれる。

【0030】

以下に、本発明の組成物のうち、医薬組成物について説明する。

【0031】

本発明の医薬組成物の調製に使用する低分子活性物質および安定化剤は、固体（結晶、非結晶）の粉末であり、そのまま用いるか、必要に応じて、適当な粉碎装置、例えば流体エネルギーミル、ハンマーミル、ボールミル、振動ボールミル、遊星ボールミル等を用いて粉碎し、平均粒子径が $200\mu\text{m}$ 以下となるように粉碎して用いてもよい。好ましくは $100\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは $50\mu\text{m}$ 以下に微粒子化して用いる。また、合成の最終過程で結晶化条件を適当に調節するか、粉碎工程を経ずに超臨界流体技術などを用いて適当に粒子径を調節して用いてもよい。

【0032】

本発明の医薬組成物において用いる安定化剤は、低分子活性物質のアルデヒドとの反応性を基準として、それよりも反応性の高いものを選択することが好ましい。

【0033】

本発明の医薬組成物において、安定化剤の添加量は、アルデヒドと低分子活性物質の反応性、低分子活性物質の分子量、その他の特性によって異なるが、通常、医薬組成物中の低分子活性物質重量に対して0.001部から1000部の比率で添加する。好ましくは、低分子活性物質重量に対し0.01部から100部を添加する。より好ましくは低分子活性物質重量に対し0.1部から50部を添加する。最も好ましくは低分子活性物質重量に対し0.2部から10部を添加す

る。

【0034】

さらに、医薬組成物中でアルデヒド様物質供給可能物質から発生するアルデヒドが、低分子活性物質の化学的安定性に影響することを考慮すると、安定化剤の添加量は、医薬組成物中のアルデヒド様物質供給可能物質の総重量に対して決定されるべきである。医薬組成物中に存在するアルデヒド様物質供給可能物質の性質によって異なるが、通常、医薬組成物全重量に対して0.0001部から0.5部の比率で添加する。好ましくは、医薬組成物全重量に対して0.001部から0.1部の比率で添加する。さらに好ましくは、医薬組成物全重量に対して0.005部から0.05部の比率で添加する。

【0035】

このように、本発明の医薬組成物における安定化剤は、医薬組成物中の低分子活性物質重量を基準として、医薬組成物中のアルデヒド様物質供給可能物質重量を基準として、または医薬組成物の全重量を基準として、医薬組成物中の低分子活性物質を最も安定化できる量を適当に選択して使用することができる。

【0036】

本発明の医薬組成物は、低分子活性物質と安定化剤を均一に混合して製造することができる。好ましくは、低分子活性物質および安定化剤のいずれか一方を、アルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、他方と均一に混合することにより製造することができる。より好ましくは、安定化剤をアルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、低分子活性物質と均一に混合することにより、アルデヒド様物質供給可能物質と低分子活性物質の接触を防止または減少させるようにして製造することができる。以下、低分子活性物質をアルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、安定化剤と均一に混合することにより製造する方法を、安定化剤後添加法と記載し、安定化剤をアルデヒド様物質供給可能物質と共に予め造粒した後に、低分子活性物質と均一に混合することにより製造する方法を、低分子活性物質後添加法と記載することができる。

【0037】

また、本発明の医薬組成物が、顆粒剤、錠剤またはカプセル剤である場合は、

安定化剤または低分子活性物質のいずれか一方を、アルデヒド様物質供給可能物質と共に予め顆粒（芯粒子）または錠剤（錠芯）を製造した後に、他方を糖衣、フィルムコートまたはカプセル等の剤皮の構成成分として添加して製造することができる。

【 0 0 3 8 】

こうして製造された本発明の医薬組成物は、ヒートシール包装、P T P 包装、瓶充填等のいずれの方法で保存しても、良好な安定性が得られる。ヒートシール包装、P T P 包装の場合は、アルミピロー等の高防湿の二次包装を施すことにより、瓶充填の場合は、高密度ポリエチレン瓶、ガラス瓶等に充填することにより、さらに良好な安定性が得られる。さらに、高防湿の二次包装や瓶内にシリカゲルを封入することにより、最も良好な安定性が得られる。

【 0 0 3 9 】

以下に、本発明の医薬組成物について、各剤型ごとに、さらに詳細に説明する。

【 0 0 4 0 】

粉散剤：

本発明の医薬組成物が粉散剤である場合には、オッシレーター、ピンミル、ハンマーミル等であらかじめ凝集物を解砕した低分子活性物質および安定化剤と、物理的および化学的な安定性上許容される賦形剤（乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、ショ糖、エリスリトール、デンプン、結晶セルロース等）とを適当な比率で、V型混合機、ダブルコーン型混合機、リボン型混合機等を用いて混合し、必要に応じて、静電気防止または流動性を改善する目的または粉末の凝集・固結を防止する目的でタルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類等の滑沢剤をさらに添加し、均一な粉体とする。さらに必要に応じて、低分子活性物質含有量の均一性を確保するために、低分子活性物質と賦形剤の一部、必要に応じてさらに滑沢剤の一部を加えオッシレーター、ピンミル、ハンマーミル等を用いてあらかじめ倍散を調製し、その後に残りの添加物質と混合することにより目的の粉散剤を製造する。

【 0 0 4 1 】

顆粒剤：

本発明の医薬組成物が顆粒剤である場合には、例えば、低分子活性物質および安定化剤と、物理的および化学的な安定性上許容される賦形剤（乳糖、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、トレハロース、ショ糖、エリスリトール、デンプン、結晶セルロース）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、ポリビニルピロリドン等）、必要に応じて崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、架橋化ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルスターチナトリウム等）とを適当な比率で、V型混合機、ダブルコーン型混合機、リボン型混合機等を用いて混合し、必要に応じて、含量の均一性、流動性を改善する目的で、タルク、軽質無水ケイ酸等の流動化剤をさらに添加し均一な混合物とする。この混合物を、スラッグ錠剤機、圧縮ローラー等を使用した乾式法、または練合造粒機、高速攪拌造粒機、流動層造粒乾燥機などを用いた湿式造粒法により造粒後、常法に従い乾燥、整粒を経て顆粒剤とする。または、上記の結合剤をあらかじめ水等の溶剤に溶解し結合液とした後、練合造粒機、高速攪拌造粒または流動層造粒乾燥機を使用して、上記の低分子活性物質、安定化剤および賦形剤の混合物中に添加し、造粒、乾燥し、整粒を行い顆粒剤としてもよい。この粒状物はそのまま顆粒剤として用いることができるが、さらに、静電気防止または流動性を改善する目的でタルク、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸またはその塩類、ショ糖脂肪酸エステル類等を付着防止剤として外部に添加してもよい。または、上記顆粒剤の製法において、本発明の安定化剤を顆粒中に添加せず、付着防止剤などとともに外部に添加してもよい。

【0042】錠剤、カプセル剤：

本発明の医薬組成物が錠剤またはカプセル剤である場合には、低分子活性物質（通常、医薬組成物全重量の0.01～10w/w%）および本発明の安定化剤を含む上記顆粒に、さらに、必要に応じて外部に添加物質（賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等）を適当な比率で添加・混合し調製末とする。この調整末を、ゼラチン、

ヒドロキシピルメチルセルロースまたはプルラン製のカプセルに充填しカプセル剤とすることができる。または、この調整末を圧縮成型することにより錠剤とすることもできる。

【 0 0 4 3 】

上記カプセル剤および錠剤はいずれの場合も、本発明の安定化剤は必ずしも顆粒中に添加する必要は無く、低分子活性物質を含む顆粒の外部に添加してもよい。

【 0 0 4 4 】

または、逆に、安定化剤を含有する顆粒（低分子活性物質を含有しない）に対し、その外部に低分子活性物質および適当な添加物質（賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等）を添加・混合して製した調製末をカプセル剤に充填するか、圧縮成型することにより錠剤としてもよい。

【 0 0 4 5 】

また、安定化剤または低分子活性物質のいずれか一方を、アルデヒド様物質供給可能物質と共に予め顆粒（芯粒子）または錠剤（錠芯）を製造した後に、他方を糖衣、フィルムコートまたはカプセル等の剤皮構成成分として添加してもよい。

【 0 0 4 6 】

徐放性の顆粒剤、錠剤、カプセル剤：

さらに、前述の低分子活性物質および安定化剤を含有する顆粒または錠剤で崩壊剤を添加していないものを、芯粒子または錠芯とし、これに、高分子、油脂等から成る薬物溶出制御皮膜を施し、必要に応じて加熱処理（キュアリング）を施すことにより、徐放性の顆粒剤または錠剤を製造することができる。または、崩壊剤を添加せず、高分子、油脂等から成る薬物溶出制御成分を添加したものを、上記の方法により顆粒剤または錠剤に成型し、必要に応じて加熱処理を施すことによっても徐放性の顆粒剤または錠剤を製造することができる。このようにして製造した顆粒をカプセルに充填しカプセル剤とすることができる。

【 0 0 4 7 】

粉末注射剤：

本発明の医薬組成物が、粉末注射剤である場合は、例えば、無菌的に製造された低分子活性物質の粉末（凍結乾燥物を含む）および、同様に無菌化された本発明の安定化剤の粉末（凍結乾燥物を含む）、必要に応じて適当な賦形剤（乳糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖、ショ糖等）またはpH調節剤、浸透圧調節剤、可溶化剤、安定化剤等を適当な比率で、アンプル、バイアル、その他適当な容器、キット容器に充填して製造する。

【0048】

粉末吸入剤:

本発明の医薬組成物が、粉末吸入剤である場合は、例えば、吸入剤として適当な粒子サイズに調製され、かつ無菌的に製造された低分子活性物質の粉末（凍結乾燥物を含む）および、同様に無菌化された本発明の安定化剤の粉末（凍結乾燥物を含む）、必要に応じて適当な賦形剤（乳糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖、ショ糖等）またはpH調節剤、浸透圧調節剤、可溶化剤、安定化剤等を適当な比率で、適当な噴射装置中に充填して製造する。

【0049】

軟膏剤、貼付剤:

本発明の医薬組成物が、軟膏剤または貼付剤である場合は、例えば、外用剤として適当な粒子サイズにて製造された低分子活性物質の粉末および、適当な粒子サイズに調製された本発明の安定化剤の粉末を、必要に応じてpH調節剤、安定化剤、吸収促進剤等を適当な比率で軟膏基材または貼付剤基材中に、適当な装置を用いて分散させ、軟膏剤または貼付剤の常法より製造する。

【0050】

以下に実験例、比較例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下に化合物Aと記載しているのは、本発明の低分子活性物質の一例である、 $[3 - [(2R) - [[(2R) - (3 - \text{クロロフェニル}) - 2 - \text{ヒドロキシエチル}] \text{アミノ}] \text{プロピル}] - 1H - \text{インドール} - 7 - \text{イルオキシ}] \text{酢酸}$ を意味する。

【0051】

実験例1: アルデヒド発生の確認

【0052】

通常汎用される製剤添加剤、またはこれらの組合せによる製剤組成物からは、保存条件（温度、保存期間）に応じてアルデヒドまたはアルデヒド様物質が発生することを、次の実験によって確認した。すなわち、表1の実験例1-1または1-2に示す組成に従って物理混合した固形製剤組成物100mgを、ホルムアルデヒド捕集用の精製水1mLを満したカップと共に、共栓付きガラス試験管中に入れ（図1参照）、40、50および60℃で14日間保存した後、カップ中の精製水に捕集されたホルムアルデヒド量を測定した。これらの加温処理は試料の経時変化を短期間で調査するための加速試験であり、常温または室温で長期間保存した場合の変化を反映している。

【0053】

試料中のホルムアルデヒド量の測定には、試料に0.1%の2,4-ジニトロフェニルヒドラジン（DNP）の4N塩酸水溶液0.1mLを反応させてDNP誘導体とし、さらに4N水酸化ナトリウムで中和した後、以下の条件に従い、20μLを高速液体クロマトグラフに注入し測定した。

高速液体クロマトグラフ条件：

カラム：L-カラム ODS（内径4.6mm×150mm）（財団法人化学物質評価研究機構製）、

移動相：アセトニトリル・水混液（1：1）、

検出器：紫外可視吸光光度計（検出波長：345nm）、

温度：40℃付近の一定温度、

流速：1mL/分

【0054】

その結果、表2の実験例1-1に示すように、加温温度の上昇に伴いカップ中のホルムアルデヒド捕集量の増加が認められたことから、固形製剤組成物を加温処理することによりホルムアルデヒドが生成することを確認した。このことは、固形製剤組成物が、ホルムアルデヒドの供給源となることを示し、アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質がホルムアルデヒドと反応することにより、類縁物質を生成することが可能な環境を提供しうることを示唆してい

る。

【0055】

【表1】

表1. 固形製剤組成物の組成

	実験例 1-1		実験例 1-2	
乳糖 (アルデヒド様物質供給可能物質)	71.0	部	—	部
D-マンニトール (アルデヒド様物質供給可能物質)	—		71.0	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.0		10.0	
ヒドロキシプロピルセルロース	2.5		2.5	
結晶セルロース	15.0		15.0	
ステアリン酸マグネシウム	1.0		1.0	
軽質無水ケイ酸	0.5		0.5	
合計	100.0	部	100.0	部

【0056】

【表2】

表2. 実験例 1-1 または 1-2 の固形製剤組成物
から発生するホルムアルデヒド量

保存条件	カップ中のホルムアルデヒド捕集量 (μ g)	
	実験例 1-1	実験例 1-2
40℃、14日間	0.0027	0.0030
50℃、14日間	0.0129	0.0103
60℃、14日間	0.0365	0.0291

【0057】

実験例 2：低分子活性物質とアルデヒドとの反応

【0058】

化合物 A 粉末 2 mg を、各濃度に調製したホルムアルデヒド水溶液（1 mL）を満たしたカップと共に、密栓した共栓付きガラス試験管中に保存し（図 2 参照）、50℃で14日間加温した時に生成する化合物 A の類縁物質の生成量を測定した。類縁物質の生成量は、化合物 A 粉末（2 mg）をメタノール 200 mL に溶解し試料溶液とし、この溶液 10 μ L につき高速液体クロマトグラフを使用して以下の条件に従い測定した。化合物 A を含む全ピーク面積値に対する類縁物質のピーク面積百分率をその生成量とした。

高速液体クロマトグラフ条件：

カラム：Develosil ODS-5 （内径 4.6 mm×150 mm）（野村化学株式会社製）、

移動相：0.01 M クエン酸緩衝液（pH 2.5）・アセトニトリル混液（75：25）、

検出器：紫外可視吸光光度計（検出波長：220 nm）、

温度：40℃付近の一定温度、

流速：1 mL/分

【0059】

この実験の結果、表 3 に示すように、類縁物質の生成量は、水溶液中のホルムアルデヒドの濃度に比例して増大することが判明した。このことは、試験管内に封入したホルムアルデヒド水溶液から揮発したホルムアルデヒドが空气中を拡散して化合物 A の粉末と反応することを示している。

【0060】

【表 3】

表 3. ホルムアルデヒド水溶液共存下 (50℃ 14 日保存後) における、
水溶液中のホルムアルデヒド濃度と類縁物質の生成量との関係

カップ中のホルムアルデヒド水溶液濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	類縁物質の生成量 (%)
検出せず	検出せず
0.0625	検出せず
0.125	0.031
0.25	0.063
0.5	0.091
1.0	0.136

【0061】

実験例 3: 医薬組成物における低分子活性物質とアルデヒドの反応

【0062】

化合物 A を含有する錠剤において、実際にアルデヒドの生成が起ることを確認するために以下の実験を行った。表 4 の実験例 3-1 または実験例 3-2 に示す処方に従って調製した、化合物 A を含有する錠剤 5 錠を、ホルムアルデヒド捕集用の精製水 1 mL を満たしたカップと共に、共栓付きガラス試験管中に入れ (図 3 参照)、40℃、50℃および 60℃で 28 日間保存した後、カップ中の精製水に捕集されたホルムアルデヒド量を実験例 1 と同様にして測定した。錠剤中の類縁物質含量は、試料をメタノール 200 mL に懸濁し遠心分離により上澄液をとり、これを試料溶液とし、以下実験例 2 と同様にして測定した。

【0063】

その結果、表 5 に示すように、カップ中のホルムアルデヒド捕集量と類縁物質の生成量の間には明らかな正の相関関係が認められた。このことは、錠剤から発生するアルデヒドが、低分子活性物質と反応して類縁物質を生成することを実証

している。

【0064】

【表4】

表4. 固形製剤の処方成分組成物の組成

	実験例 3-1		実験例 3-2	
化合物 A (低分子活性物質)	0.1	部	0.1	部
乳糖 (アルデヒド様物質供給 可能物質)	70.9		—	
D-マンニトール (アルデヒド様物質供給 可能物質)	—		70.9	
低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10.0		10.0	
ヒドロキシプロピルセルロース	2.5		2.5	
結晶セルロース	15.0		15.0	
ステアリン酸マグネシウム	1.0		1.0	
軽質無水ケイ酸	0.5		0.5	
合計	100.0	部	100.0	部

【0065】

【表5】

表5. ホルムアルデヒド捕集量および類縁物質生成量の関係

保存条件	実験例3-1		実験例3-2	
	カップ中のホルムアルデヒド捕集量 (μg)	類縁物質生成量 (%)	カップ中のホルムアルデヒド捕集量 (μg)	類縁物質生成量 (%)
開始時	—	0.14	—	0.22
40℃	0.0512	0.52	0.0811	0.60
50℃	0.4143	1.48	0.4827	1.55
60℃	0.3435	7.97	0.3444	4.66

【0066】

実験例4: 安定化剤によるアルデヒドの吸収

【0067】

メグルミン粉末1gを、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、1 $\mu\text{g/mL}$ の各濃度に調製したホルムアルデヒド水溶液（調湿用ヨウ化カリウム含有）2mLを満たしたカップと共に、密栓した共栓付きガラス試験管中に保存した（図4参照）。比較対照として、メグルミンを封入せずに、各々の濃度に調整したホルムアルデヒド水溶液（調湿用ヨウ化カリウム含有）2mLを満たしたカップを入れて密栓した密栓した共栓付きガラス試験管を用いた。25℃または40℃で2日間保存した後、カップ中に残存するホルムアルデヒド量を、実験例1と同様にして測定した。

【0068】

その結果、表6に示すように、メグルミン粉末を封入することにより保存後のカップ中のホルムアルデヒド残存率は、メグルミンを封入しなかった場合のカップ中のホルムアルデヒド残存率と比較して、明らかに低かった。このことは、カップ中のホルムアルデヒド水溶液から揮散した試験管内のホルムアルデヒドをメグルミン粉末が吸収することを示している。

【0069】

【表 6】

表 6. 25℃ 2 日間保存後の残存率 (%)

カップ中の ホルムアルデヒド 濃度	0. 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0. 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	1 $\mu\text{g}/\text{mL}$
メグルミンを 封入	85. 1	75. 5	70. 7
メグルミンを 封入せず	100	100	100

【0070】

実施例 1、実施例 2 および比較例 1：散剤

【0071】

表 7 の実施例 1、実施例 2 および比較例 1 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、磁性乳鉢で混合し化合物 A を含有する散剤を得た。

【0072】

実施例 1、実施例 2 および比較例 1 の散剤を、図 3 に示す共栓付ガラス試験管の底部に装填し、密栓状態（相対湿度 100%）で 60℃ の条件下に 1 週間保存し、類縁物質の生成量を実験例 3 と同様にして、高速液体クロマトグラフを用いて測定した。結果を表 8 に示す。

【0073】

DL-アラニンまたは L-アルギニンを含有する実施例 1 および実施例 2 の散剤中における類縁物質の生成量は、安定化剤を含有しない比較例 1 の散剤と比較して明らかに抑制されることが確認された。

【0074】

【表 7】

表 7

成 分	処 方		
	比較例 1	実施例 1	実施例 2
化合物 A (低分子活性物質)	0.1 部	0.1 部	0.1 部
D-マンニトール	70.9	61.9	61.9
(アルデヒド様物質供給 可能物質)			—
D-アラニン (安定化剤)	—	10.0	
L-アルギニン (安定化剤)	—	—	10.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0	1.0
合 計	72.0 部	73.0 部	73.0 部

【0075】

【表 8】

表 8

測定時期	類縁物質の生成量 (%)		
	比較例 1	実施例 1	実施例 2
開始時	検出せず	検出せず	検出せず
1 週間保存後	4.4	1.2	0.2

【0076】

比較例 2 および比較例 3 : 錠剤

【0077】

表 9 の比較例 2 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、化合物 A、乳糖および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、流動層造粒乾燥機 (FLO-2 型、フロイント産業) 中でヒドロキシプロピルセルロース水溶液 (5w/w%) を噴霧することにより造粒・乾燥し、ステンレス篩 (20 メッシュ) を用い

て整粒し、低分子活性物質含有顆粒とした。この低分子活性物質含有顆粒に結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒をロータリー式錠剤機（HT-AP18SS-II型、畑鐵工所）を用いて圧縮成型し化合物Aの錠剤を得た。

【0078】

表9の比較例3に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、上記と同様の操作を行い、化合物Aの錠剤を得た。

【0079】

比較例2および3の錠剤を高密度ポリエチレン瓶に充填し、密栓、密栓（シリカゲル封入）および開栓状態で40℃75%RHの条件下に1ヶ月間保存し、類縁物質の生成量を、実験例3と同様にして高速液体クロマトグラフを用いて測定した。結果を表10に示す。

【0080】

比較例2（乳糖系処方）および比較例3（マンニトール系処方）の錠剤からは、保存条件によっては1%を超える類縁物質が生成することが確認された。

【0081】

【表 9】

表 9

成 分		処 方	
		比較例 2	比較例 3
低分子 活性物質 含有顆 粒	化合物 A (低分子活性物質)	0.1 部	0.1 部
	乳糖 (アルデヒド様物質供給 可能物質)	70.9	—
	D-マンニトール (アルデヒド様物質供給 可能物質)	—	70.9
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10.0	10.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5	2.5
	軽質無水ケイ酸	—	0.2
後添 加成分	結晶セルロース	15.0 部	15.0 部
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
	軽質無水ケイ酸	0.5	0.3
	合 計	100.0 部	100.0 部

【0082】

【表 10】

表 10

保存条件と測定時期	類縁物質の生成量 (%)	
	比較例 2	比較例 3
開始時	0.19	0.05
瓶密栓 1ヶ月後	0.20	0.25
シリカゲル入り瓶密栓 1ヶ月後	0.12	0.17
瓶開栓 1ヶ月後	1.54	1.41

【0083】

実施例 3 および実施例 4：錠剤

【0084】

表 11 の実施例 3 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、化合物 A、D-マンニトールおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに、加水分解ゼラチン水溶液（10 w/w%）を加え、万能混合攪拌機（5MD 型、品川工業所）を用いて練合造粒後、50℃で 16 時間乾燥し、ステンレス篩（20 メッシュ）を用いて整粒し、低分子活性物質含有顆粒とした。この低分子活性物質含有顆粒に結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒を単発錠剤機（菊水製作所）を用いて圧縮成型し化合物 A の錠剤を得た。

【0085】

表 11 の実施例 4 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、化合物 A、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび軽質無水ケイ酸を、流動層造粒乾燥機（FLO-2 型、フロイント産業）中で、予めメグルミンを溶解したヒドロキシプロピルセルロース水溶液（5 w/w%）を噴霧することにより造粒・乾燥し、ステンレス篩（20 メッシュ）を用いて整粒し、低分子活性物質含有顆粒とした。この低分子活性物質含有顆粒に結晶セルロース、ステ

アリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒をロータリー式錠剤機（H T - A P 1 8 S S - I I 型、畑鐵工所）を用いて圧縮成型し化合物 A の錠剤を得た。

【 0 0 8 6 】

実施例 3 および 4 の錠剤を高密度ポリエチレン瓶に充填し、密栓、密栓（シリカゲル封入）および開栓状態で 4 0 ℃ 7 5 % R H の条件下に 1 ヶ月間保存し、類縁物質の生成量を実験例 3 と同様にして、高速液体クロマトグラフを用いて測定した。結果を表 1 2 に示す。

【 0 0 8 7 】

安定化剤としてゼラチンまたはメグルミンを製剤中に添加した実施例 3 および 4 の錠剤から生成する類縁物質の量は、同じマンニトール系処方と比較例 3 の錠剤の結果と比較して、何れの保存条件でも明らかに抑制された。特に、シリカゲルを錠剤と共に封入した場合は類縁物質の生成に対する抑制効果がさらに優れていた。

【 0 0 8 8 】

【表 11】

表 11

成 分		処 方	
		実施例 3	実施例 4
粒 状 物	化合物 A (低分子活性物質)	0.1 部	0.1 部
	D-マンニトール	70.9	69.9
	(アルデヒド様物質供給可能物質)		
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10.0	10.0
	軽質無水ケイ酸	—	0.2
	ヒドロキシプロピルセルロース	—	2.5
	ゼラチン (安定化剤)	2.5	—
後 添 加 成 分	メグルミン (安定化剤)	—	1.0
	結晶セルロース	15.0 部	15.0 部
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
	軽質無水ケイ酸	0.5	0.3
	合 計	100.0 部	100.0 部

【0089】

【表 12】

表 12

保存条件と測定時期	類縁物質の生成量 (%)	
	実施例 3	実施例 4
開始時	検出せず	検出せず
瓶密栓 1 ヶ月後	0.12	検出せず
シリカゲル入り瓶密栓 1 ヶ月後	検出せず	検出せず
瓶開栓 1 ヶ月後	0.63	0.33

【0090】

実施例 5 および実施例 6: 錠剤

【0091】

表 13 の実施例 5 および 6 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、化合物 A、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび軽質無水ケイ酸を、流動層造粒乾燥機（FLO-2 型、フロイント産業）中で、予め L-アルギニンを溶解したヒドロキシプロピルセルロース水溶液（5 w/w%）を噴霧することにより造粒・乾燥し、ステンレス篩（20 メッシュ）を用いて整粒し、低分子活性物質含有顆粒とした。この低分子活性物質含有顆粒に結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒をロータリー式錠剤機（HT-AP18SS-II 型、畑鐵工所）を用いて圧縮成型し化合物 A の錠剤を得た。

【0092】

実施例 5 および 6 の錠剤を高密度ポリエチレン瓶に充填し、密栓、密栓（シリカゲル封入）および開栓状態で 40℃75%RH の条件下に 1 ヶ月間保存し、類縁物質の生成量を実験例 3 と同様にして、高速液体クロマトグラフを用いて測定した。結果を表 14 に示す。

【0093】

安定化剤としてL-アルギニンを製剤中に添加した実施例5および6の錠剤から生成する類縁物質の量は、同じマンニトール系処方である比較例3の錠剤の結果と比較して、何れの保存条件でも明らかに抑制された。このとき、L-アルギニンの添加量（～2%）の増大に比例して類縁物質生成の抑制効果も増強された。

【0094】

【表13】

表 1 3

成 分		処 方	
		実施例 5	実施例 6
粒 状 物	化合物 A（低分子活性物質）	0.1 部	0.1 部
	D-マンニトール	75.7	74.7
	（アルデヒド様物質供給可能物質）		
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10.0	10.0
	軽質無水ケイ酸	0.2	0.2
	ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	3.0
	L-アルギニン（安定化剤）	1.0	2.0
後添 加 成 分	結晶セルロース	8.7 部	8.7 部
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
	軽質無水ケイ酸	0.3	0.3
	合 計	100.0 部	100.0 部

【0095】

【表 14】

表 14

保存条件と測定時期	類縁物質の生成量 (%)	
	実施例 5	実施例 6
開始時	0.03	0.14
瓶密栓 1ヶ月後	0.12	0.05
シリカゲル入り瓶密栓 1ヶ月後	0.12	0.03
瓶開栓 1ヶ月後	0.32	0.11

【0096】

実施例 7: 安定化剤後添加法で製造した錠剤

【0097】

表 15 の実施例 7 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、化合物 A、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースおよび軽質無水ケイ酸を、流動層造粒乾燥機 (FLO-15 型、フロイント産業) 中でヒドロキシプロピルセルロース水溶液 (5%) を噴霧することにより造粒・乾燥し、ステンレス篩 (20 メッシュ) を用いて整粒し、低分子活性物質含有顆粒とした。この低分子活性物質含有顆粒にメグルミン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒をロータリー式錠剤機 (HT-AP18SS-II 型、畑鐵工所) を用いて圧縮成型し化合物 A のメグルミン後添加法錠剤を得た。

【0098】

実施例 7 の錠剤を高密度ポリエチレン瓶に充填し、密栓 (シリカゲル封入) および開栓状態で 40℃ 75% RH の条件下に 1 ヶ月間保存し、類縁物質の生成量を実験例 3 と同様にして、高速液体クロマトグラフを用いて測定した。結果を表 16 に示す。

【0099】

安定化剤であるメグルミンを低分子活性物質と直接接触しない形態、すなわち

低分子活性物質含有顆粒外に後添加成分と共に添加し、錠剤化した実施例 7 の錠剤を、密栓（シリカゲル封入）および開栓状態で 40℃75%RH の条件下に 1 ヶ月間保存した場合でも十分な低分子活性物質の安定化効果が得られ、メグルミンと共に造粒した低分子活性物質含有顆粒からなる実施例 4 の錠剤に匹敵する安定性が得られた。

【0100】

【表 15】

表 15

成 分		実施例 7
粒 状 物	化合物 A（低分子活性物質）	0.1 部
	D-マンニトール	69.9
	（アルデヒド様物質供給可能物質）	
	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	10.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
	軽質無水ケイ酸	0.2
後 添 加 成 分	メグルミン（安定化剤）	1.0 部
	結晶セルロース	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.0
	軽質無水ケイ酸	0.3
	合 計	100.0 部

【0101】

【表 16】

表 16

保存条件と測定時期	類縁物質の生成量（％）
	実施例 7
開始時	0.16
シリカゲル入り瓶密栓 1ヶ月後	0.20
瓶開栓 1ヶ月後	0.22

【0102】

実施例 8 および実施例 9：低分子活性物質後添加法で製造した錠剤

【0103】

表 17 の実施例 8 および 9 示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、D-マンニトールおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、流動層造粒乾燥機（FLO-5B 型／15 型、フロイント産業）中で予めメグルミンを溶解したヒドロキシプロピルセルロース水溶液（5％）を噴霧することにより造粒・乾燥し、ステンレス篩（20 メッシュ）を用いて整粒し、メグルミン顆粒とした。このメグルミン顆粒に、化合物 A、D-マンニトール、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒をロータリー式錠剤機（クリーンプレス コレクト 19 K 型、菊水製作所）を用いて圧縮成型し化合物 A の低分子活性物質後添加法錠剤を得た。

【0104】

実施例 8 および 9 の錠剤を高密度ポリエチレン瓶に充填し、密栓、密栓（シリカゲル封入）および開栓状態で 40℃75％RH の条件下に 1 ヶ月間保存し、類縁物質の生成量を実験例 3 と同様にして、高速液体クロマトグラフを用いて測定した。結果を表 18 に示す。

【0105】

実施例 7 とは異なり、安定化剤であるメグルミンおよびアルデヒド様物質供給可能物質を低分子活性物質と直接接触させず、メグルミン顆粒の外部に低分子活性物質を後添加成分と共に添加し、錠剤化した実施例 8 および 9 の錠剤は、いずれの保存条件でも優れた安定性が得られ、メグルミンと共に造粒した低分子活性物質含有顆粒からなる実施例 4 の錠剤に勝る安定性が得られた。さらに、シリカゲルを錠剤と共に封入した場合は極めて優れた類縁物質の生成抑制効果が得られた。

【0106】

【表 17】

表 17

成 分		処 方	
		実施例 8	実施例 9
粒 状 物	メグルミン（安定化剤）	1.0 部	1.0 部
	D-マンニトール （アルデヒド様物質供給可能物質）	69.5	69.5
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10.0	10.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5	2.5
後 添 加 成 分	化合物 A（低分子活性物質）	0.1 部	0.05 部
	D-マンニトール	0.4	0.45
	結晶セルロース	15.0	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
	軽質無水ケイ酸	0.5	0.5
合 計		100.0 部	100.0 部

【0107】

【表 18】

表 18

保存条件と測定時期	類縁物質の生成量 (%)	
	実施例 8	実施例 9
開始時	検出せず	検出せず
瓶密栓 1 ヶ月後	検出せず	検出せず
シリカゲル入り瓶密栓 1 ヶ月後	検出せず	検出せず
瓶開栓 1 ヶ月後	0. 2 5	0. 3 4

【0108】

実施例 10 および実施例 11: 錠剤

【0109】

表 19 の実施例 10 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、塩酸ヒドララジン、乳糖および低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びメグルミンを、流動層造粒乾燥機（F L O-5 B 型、フロイント産業）中でヒドロキシプロピルセルロース水溶液（5 w/w %）を噴霧することにより造粒・乾燥し、ステンレス篩（20 メッシュ）を用いて整粒し、低分子活性物質含有顆粒とした。この低分子活性物質含有顆粒に結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒をロータリー式錠剤機（H T-A P 18 S S-I I 型、畑鐵工所）を用いて圧縮成型し、安定な塩酸ヒドララジンの錠剤を得た。

【0110】

表 19 の実施例 11 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、上記と同様の操作を行い、安定な塩酸ヒドララジンの錠剤を得た。

【0111】

【表 19】

表 19

成 分		処 方	
		実施例 10	実施例 11
低分子活性物質含有顆粒	塩酸ヒドララジン (低分子活性物質)	5.0 部	10.0 部
	乳糖 (アルデヒド様物質供給可能物質)	61.0	—
	D-マンニトール (アルデヒド様物質供給可能物質)	—	56.0
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10.0	10.0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2.5	2.5
	メグルミン (安定化剤)	5.0	5.0
	軽質無水ケイ酸	—	0.2
後添加成分	結晶セルロース	15.0 部	15.0 部
	ステアリン酸マグネシウム	1.0	1.0
	軽質無水ケイ酸	0.5	0.3
合 計		100.0 部	100.0 部

【0112】

実施例 12 および実施例 13: 錠剤

【0113】

表 20 の実施例 12 に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、バクロフェン、D-マンニトールおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに、加水分解ゼラチン水溶液 (10 w/w%) を加え、万能混合攪拌機 (5MD 型、品川工業所) を用いて練合造粒後、50℃で 16 時間乾燥し、ステンレス篩 (20 メッシュ) を用いて整粒し、低分子活性物質含有顆粒とした。この低分子活性物質含有顆粒に結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒を単発錠

剤機（菊水製作所）を用いて圧縮成型し、安定なバクロフェンの錠剤を得た。

【0114】

表20の実施例13に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、上記と同様の操作を行い、安定なバクロフェンの錠剤を得た。

【0115】

【表20】

表 2 0

成 分		処 方	
		実施例 1 2	実施例 1 3
粒 状 物	バクロフェン（低分子活性物質）	2. 0 部	2. 0 部
	D-マンニトール （アルデヒド様物質供給 可能物質）	67. 0	67. 0
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10. 0	10. 0
	軽質無水ケイ酸	—	0. 2
	ヒドロキシプロピルセルロース	—	2. 5
	ゼラチン（安定化剤）	4. 5	—
	メグルミン（安定化剤）	—	2. 0
後 添 加 成 分	結晶セルロース	15. 0 部	15. 0 部
	ステアリン酸マグネシウム	1. 0	1. 0
	軽質無水ケイ酸	0. 5	0. 3
	合 計	100. 0 部	100. 0 部

【0116】

実施例14および実施例15：低分子活性物質後添加法で製造した錠剤

【0117】

表21の実施例14に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、D-マンニトールおよび低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを、流動層造粒乾燥機（

FLO-5B型/15型、フロイント産業) 中で予めメグルミンを溶解したヒドロキシプロピルセルロース水溶液 (5%) を噴霧することにより造粒・乾燥し、ステンレス篩 (20メッシュ) を用いて整粒し、メグルミン顆粒とした。このメグルミン顆粒に、塩酸エフェドリン、D-マンニトール、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムおよび軽質無水ケイ酸を添加しポリエチレン袋を用いて混合し打錠用顆粒とした。この打錠用顆粒をロータリー式錠剤機 (クリーンプレス コレクト19K型、菊水製作所) を用いて圧縮成型し、安定な塩酸エフェドリンの低分子活性物質後添加法錠剤を得た。

【0118】

表21の実施例15に示す処方成分を、各々の組成比に従い計量し、上記と同様の操作を行い、安定な塩酸エフェドリンの錠剤を得た。

【0119】

【表21】

表 2 1

成 分		処 方	
		実施例 1 4	実施例 1 5
粒 状 物	メグルミン (安定化剤)	5. 0 部	5. 0 部
	D-マンニトール	61. 0	58. 5
	(アルデヒド様物質供給可能物質)		
	低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	10. 0	10. 0
	ヒドロキシプロピルセルロース	2. 5	2. 5
後 添 加 成 分	塩酸エフェドリン	5. 0 部	7. 5 部
	(低分子活性物質)		
	結晶セルロース	15. 0	15. 0
	ステアリン酸マグネシウム	1. 0	1. 0
	軽質無水ケイ酸	0. 5	0. 5
合 計		100. 0部	100. 0部

【0120】

【発明の効果】

本発明の組成物は、医薬品、化粧品、毛髪処理用品等のアルデヒド様物質供給可能物質が存在する組成物において、アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質と、アミン構造を有しかつアルデヒドを吸収する安定化剤を含有することにより、該組成物における低分子活性物質の活性を、安定に保持することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 アルデヒド発生の確認用共栓付きガラス試験管の模式図である。

【図2】 低分子活性物質とアルデヒドとの反応確認用共栓付きガラス試験管の模式図である。

【図3】 医薬組成物における低分子活性物質とアルデヒドとの反応確認用共栓付きガラス試験管の模式図である。

【図4】 安定化剤によるアルデヒドの吸収効果確認用共栓付きガラス試験管の模式図である。

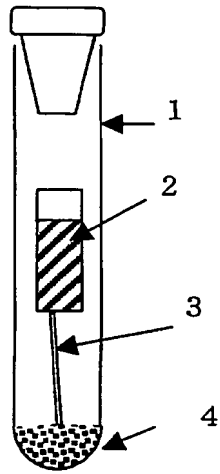
【符号の説明】

- 1 共栓付きガラス試験管
- 2 精製水
- 3 支持棒
- 4 固形製剤組成物
- 5 ホルムアルデヒド水溶液
- 6 化合物A粉末
- 7 化合物Aを含有する錠剤
- 8 メグルミン

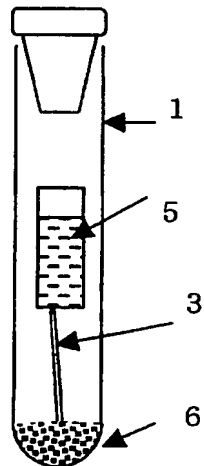
【書類名】

図面

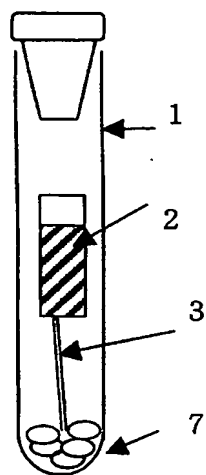
【図 1】



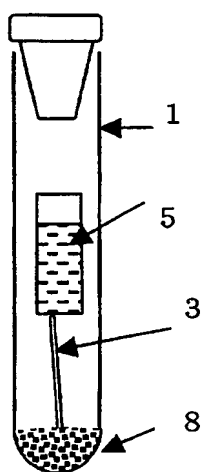
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬品、化粧品、毛髪処理用品等の分野のアルデヒド様物質供給可能物質が存在する組成物において、アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質の、アルデヒドに対する安定性を改善した組成物を提供する。

【解決手段】 アルデヒド様物質供給可能物質が存在する組成物であって、アルデヒドの影響により安定性が損なわれる低分子活性物質と、アミン構造を有しかつアルデヒドを吸収する安定化剤を含有する組成物。安定化剤としては、アミノ糖もしくはその重合体、アミノ糖アルコールもしくはその重合体、アミノ酸もしくはその重合体、タンパク質もしくはその加水分解物、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、またはその塩が挙げられる。

【選択図】 なし

特願 2002-307241

出願人履歴情報

識別番号

[000002912]

1. 変更年月日

1990年 8月 8日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号

氏 名

大日本製薬株式会社